

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫② Date de dépôt : 20.12.00.

⑫③ Priorité :

⑫④ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 21.06.02 Bulletin 02/25.

⑫⑤ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑫⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE
RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFI-
QUES SCRAS Société par actions simplifiée — FR.

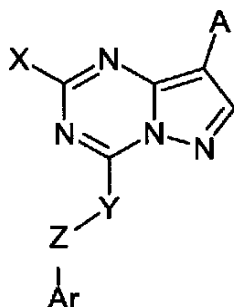
⑦② Inventeur(s) : PREVOST GREGOIRE, LONCHAMPT
MARIE ODILE, KIM SUN, MORGAN BARRY, ULI-
BARRI GERARD et THURIEAU CHRISTOPHE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : BEAUFOR IPSSEN-S.C.R.A.S.

⑤④ INHIBITEURS DE KINASES DÉPENDANTES DES CYCLINES (CDK) ET DE LA GLYCOGÈNE SYNTHASE
KINASE-3 (GSK-3).

⑤⑦ L'invention concerne de nouveaux inhibiteurs de kina-
ses dépendantes des cyclines (CDK) et de la glycogène
synthase kinase-3 (GSK-3), lesquels répondent à la formule
générale (I) :



dans laquelle

A représente un atome d'hydrogène, un atome halogène,
un radical formyle, cyano, nitro, guanidinoaminométhylène,
(1, 3-dihydro-2-oxoindol) -3-ylidèneméthyle,

alkylcarbonyle, aralkylcarbonyle ou hétéroaralkylcarbonyle,
ou encore un radical -L-NR¹R² dans lequel L représente un
radical alkylène et R¹ et R² sont choisis indépendamment
parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R¹ et R²
pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un
hétérocycle de 5 à 7 chaînons éventuellement substitué;

X représente un atome d'hydrogène, un radical alkylthio,
aralkylthio, alkylthioxo ou aralkylthioxo, ou encore un radical
NR⁴R⁵ dans lequel R⁴ représente un radical alkyle, un radical
hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement
substitué, un radical aralkyle dont le radical aryle est éven-
tuellement substitué, ou encore R⁴ représente un radical hétéro-
aryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des
radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuelle-
ment substitué;

Y représente NH ou un atome d'oxygène;

Z représente une liaison ou un radical alkyle ou alkyl-
thioalkyle; et

Ar représente un radical aryle carbocyclique éventuelle-
ment substitué, un radical aryle hétérocyclique éventuelle-
ment substitué ou un radical piridiniumolate;

ou sont des sels pharmaceutiquement acceptables de
ces composés.



1

Inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines (CDK)
et de la glycogène synthase kinase-3 (GSK-3)

La présente invention a pour objet de nouveaux inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines, et en particulier de la cycline B1/cdc2, et de la glycogène synthase kinase-3 (GSK-3).

5 Le contrôle de la transition entre les différentes phases du cycle cellulaire de la mitose ou de la méiose est assurée par un ensemble de protéines dont les activités enzymatiques sont associées à des états différents de phosphorylation. Ces états sont contrôlés par deux grandes classes d'enzymes : les kinases et les phosphatases.

10 La synchronisation des différentes phases du cycle cellulaire permet ainsi la réorganisation de l'architecture cellulaire à chaque cycle dans l'ensemble du monde vivant (microorganismes, levures, organismes supérieurs, plantes). Parmi les kinases, les kinases dépendantes des cyclines (CDKs) jouent un rôle majeur dans ce contrôle du cycle cellulaire. Les CDKs sont des complexes où les kinases portent l'activité enzymatique et les cyclines associées une activité régulatrice de cette dernière. L'association entre ces protéines n'est pas permanente, ces associations varient au cours
15 du cycle dans des fenêtres précises de temps. Plusieurs cyclines et CDKs coexistent dans la cellule, mais les associations entre les cyclines et les CDKs sont spécifiques. A cette date, au moins dix CDKs ont été décrites (CDK1-X) (Detivaud et coll., *Eur. J. Biochem.* (1999), 264, 55-66). L'enzyme cdc2 est appelée aussi CDK1 (Meijer et coll., *Eur. J. Biochem.* (1997), 243, 527-536). A l'exception de CDK3, chacune des CDKs est
20 associée spécifiquement à un ou plusieurs membres de la famille des cyclines :

- cycline A : CDK1 et CDK2 ;
- cyclines B1-B3 : CDK1 ;
- cycline C : CDK8 ;
- cyclines D1-D3 : CDK1, CDK2, CDK4, CDK5 et CDK6 ;
- 25 - cycline E : CDK2 ;
- cycline H : CDK7 ;

- cycline T : CDK9.

Les partenaires CDKs des cyclines F, G et I ne sont pas encore identifiés. D'autres kinases proches de cdc2 et d'autres cyclines ont été identifiées et la caractérisation de leurs fonctions est en cours comme par exemple dans les parasites (Le Roch et coll.,
 5 *J. Biol. Chem.* (2000), **275**, 8952-8958) ou encore dans les virus de l'herpès (Card et coll., *EMBO* (2000), **19**, 2877-2888).

Par ailleurs, l'activité enzymatique de ces différentes CDKs est contrôlée par deux autres familles d'enzymes qui travaillent en opposition (Jesus et Ozon, *Prog. Cell Cycle Res.* (1995), **1**, 215-228). La première regroupe des kinases telles que Wee1 et
 10 Mik1 qui désactivent les CDKs en phosphorylant certains acides aminés (Den Haese et coll., *Mol. Biol. Cell* (1995), **6**, 371-385). La seconde regroupe des phosphatases telle que la famille des Cdc25 qui active certaines CDKs en déphosphorylant des résidus tyrosine et thréonine de CDKs (Gould et coll., *Science* (1990), **250**, 1573-1576). Il est à noter que l'entrée dans les cellules peut se produire sans activation de la kinase cdc2
 15 dans des cellules traitées par l'acide okadaïque, suggérant que la phosphatase cdc25C et d'autres kinases pourraient jouer un rôle dans ce processus (Gowdy et coll., *J. Cell Sci.* (1998), **111**, 3401-3410).

Pour compléter ce contrôle du cycle cellulaire, différents inhibiteurs endogènes de CDKs ont été identifiés : p16ink4A, p15ink4B, p18ink4C, p27kip1, p57kip2, p21cip1
 20 (Linares-Cruz et coll., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (1998), **95**, 1131-1135 ; Goubin et Ducommun, *Oncogene* (1995), **10**, 2281-2287). L'expression de ces inhibiteurs endogènes est très souvent altérée dans les cellules tumorales.

Beaucoup de composés bloquant l'activité kinase des CDKs sont connus (Meijer et Kim, *Methods Enzymol.* (1997), **283**, 113-128). Ils sont étudiés dans plusieurs domaines thérapeutiques comme l'oncologie pour prévenir la division des cellules tumorales
 25 (McDonald et el-Deiry, *Int. J. Oncol.* (2000), **16**, 871-886), la neurobiologie pour prévenir l'apoptose naturelle ou chimio-induite des cellules normales (par exemple les neurones) (Maas et coll., *J. Neurochem.* (1998), **70**, 1401-1410 ; Park et coll., *J. Neurosci.* (1997), **17**, 1256-1270), la néphrologie pour restaurer la fonction rénale
 30 altérée en cas de glomérulonéphrite (Pippin et coll., *J. Clin. Invest.* (1997), **100**, 2512-2520) et la parasitologie pour bloquer le cycle de reproduction des parasites (Knockaert et coll., *Chem. Biol.* (2000), **7**, 411-422 ; Le Roch et coll., *J. Biol. Chem.* (2000), **275**, 8952-8958).

Les inhibiteurs de kinases dépendant des cyclines sont donc susceptibles d'être utilisés comme médicaments, en particulier dans le traitement des maladies / désordres décrits dans Meijer et coll., *Pharmacol. Ther.* (1999), **82**, 279-284, et notamment :

- pour inhiber la prolifération tumorale en utilisation seule ou en combinaison avec d'autres traitements ;
 - pour inhiber la prolifération des cellules normales en utilisation seule ou en combinaison avec d'autres traitements (par exemple : athérosclérose, angiogénèse, psoriasis ou resténose) ;
 - dans la prévention de l'alopécie spontanée ;
 - dans la prévention de l'alopécie induite par des produits exogènes ;
 - dans la prévention de l'alopécie radio-induite ;
 - dans la prévention de l'apoptose spontanée ou induite des cellules normales (ischémie) ;
 - dans la prévention de la méiose et la fécondation ;
 - dans la prévention de la maturation des oocytes ;
 - dans le traitement des infections virales ou rétrovirales (herpes, SIDA, cytomégalovirus) ;
 - dans la prévention et le traitement des maladies neurodégénératives (par exemple les tauopathies et notamment la maladie d'Alzheimer) ;
 - dans la prévention et le traitement des parasites (prolifération de protozoaires, par exemple de Trypanosomes, de Toxoplasmes ou de Plasmodium) ;
 - dans le traitement des myopathies ;
 - et plus généralement dans le traitement de toutes les maladies / tous les désordres correspondant à des utilisations rapportées pour les inhibiteurs de CDKs.
- L'enzyme glycogène synthase kinase-3 (GSK-3) (Parker et coll., *Eur. J. Biochem.* (1983), **130**, 227-234) est quant à elle une enzyme sérine/thréonine kinase. Il existe deux isoformes α et β issues de deux gènes distincts. L'isoforme α code pour un polypeptide de 51 kd. L'isoforme β code pour un polypeptide de 47 kd présentant une homologie de 85% en acides aminés avec GSK-3 α (Woodgett, *EMBO* (1990), **9**, 2431-2438.

Les niveaux d'expression des messagers pour les isoformes α et β de GSK-3 sont prédominants dans les testicules, le thymus, la prostate et les ovaires mais faibles dans

le poumon et le rein. L'analyse de la détection des protéines dans les différents tissus montre un manque de corrélation entre la transcription et la traduction (Lau et coll., *J. Pept. Res.* (1999), **54**, 85-91).

- GSK-3 est sous une forme activée dans les cellules où elle inhibe la Glycogen synthase par phosphorylation directe (Eldar-Finkelman et coll., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (1996), **93**, 10228-10233)(3). L'insuline inhibe GSK-3 et entraîne l'activation de la glycogène synthase. L'inhibition de GSK-3 peut être observée avec d'autres facteurs de croissance comme l'*Insulin-like Growth Factor-I* (IGF-I) ou l'*Epidermal Growth Factor* (EGF).
- De plus, GSK-3 participe à d'autres processus biologiques incluant le contrôle du cycle cellulaire (Diehl et coll., *Genes & Dev.* (1998), **12**, 3499-3511), la distribution cellulaire de la β -caténine (Yost et coll., *Genes & Dev.* (1996), **10**, 1443-1454), la survie cellulaire et l'activation de Nf-kappaB dans le contrôle de l'apoptose (Hoeflich et coll., *Nature* (2000), **406**, 86-90), le métabolisme du glucose (Summers et coll., *J. Biochem.* (1999), **274**, 17934-17940), la phosphorylation de la protéine tau (Spittaels et coll., *J. Biol. Chem.*, 27 Septembre 2000), ou encore la dynamique des microtubules (Krylova et coll., *J. Cell Biol.* (2000), **151**(1), 83-94).

L'étude du rôle de GSK-3 est encore en cours et de nombreuses interventions sont probablement encore à décrire.

- Parmi les molécules aujourd'hui rapportées comme inhibiteurs de GSK-3, on peut principalement citer :
- le lithium, un agent thérapeutique utilisé dans le traitement de la dépression depuis de très nombreuses années, qui est un inhibiteur direct de GSK-3 ; en plus de ces effets sur la dépression, le lithium peut moduler la prolifération de cellules normales ou tumorales (Cui et coll., *Brain Res. Dev. Brain Res.* (1998), **111**(2), 177-88) ;
 - les composés SB-216763 et SB-415286 qui inhibent spécifiquement GSK-3 α et GSK-3 β in vitro avec des K_i de l'ordre du nM. Ils stimulent la synthèse de glycogène dans les cellules de foie humain en inhibant l'activité cellulaire GSK-3 mesurée par l'activation de la glycogène synthase qui est la cible directe de GSK-3 (Coghlan et coll., *Chem. Biol.* (2000), **7**(10), 793-803) ;
 - la plupart des inhibiteurs de CDK, à l'exception de ceux dérivés des purines, qui sont rapportés comme des inhibiteurs puissants de GSK-3 (Meijer, *Supplement to*

Cancer Clinical Research (November 2000), 6, Proceedings of the NCI-EORTC-ACCR Symposium, 043).

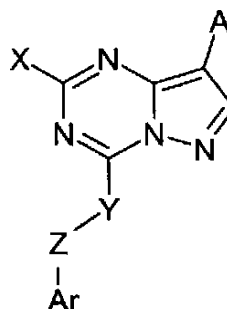
Il existe par ailleurs des inhibiteurs de CDKs qui ne sont pas des inhibiteurs de GSK-3, comme les dérivés des purines (roscovitine, olomucine, purvalanol...) et la butyrolactone. Les valeurs spécifiques d'inhibition de différents produits sur les deux classes d'enzymes sont reportées dans Leclerc et coll., *J. Biol. Chem.*, septembre 2000.

Les applications thérapeutiques potentielles des inhibiteurs de GSK-3 sont nombreuses (Ferkey et coll., *Dev. Biol.* (2000), 225(2), 471-479) :

- la dépression ;
- 10 • les désordres de l'humeur (Manji et coll., *J. Clin. Psychiatry* (2000), 61(Suppl. 9), 82-96) ;
- les désordres neurodégénératifs comme la maladie de Parkinson ;
- les tauopathies, pathologies où la protéine tau est hyperphosphorylée comme dans la maladie d'Alzheimer ou certaines démences ;
- 15 • les maladies prolifératives, et notamment le cancer ; et
- le diabète (Nikoulina et coll., *Diabetes* (2000), 49(2), 263-71).

Certains dérivés de triazolopyrazines de structures plus simples étaient déjà utilisés en thérapie, par exemple en tant qu'inhibiteurs de phosphodiésterases (brevets US 3,846,423 et US 3,865,824), en tant qu'antagonistes du facteur de libération de corticotropine (CRF) (demandes de brevet PCT WO 98/08847 et WO 99/67247) ou encore dans le traitement de désordres respiratoires (brevet US 3,995,039), de désordres gastro-intestinaux (brevet US 4,565,815) ou de désordres cardio-vasculaires et circulatoires (brevet US 5,356,894).

Les composés répondant à la formule générale (I)



(I)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle

A représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, un radical formyle, cyano, nitro, guanidinoaminométhylène, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle, alkylcarbonyle, aralkylcarbonyle ou hétéroaralkylcarbonyle, ou encore un radical -L-NR¹R² dans lequel L représente un radical alkylène et R¹ et R² sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R¹ et R² pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de -CH₂-, -NR³-, -S- et -O-, R³ représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

X représente un atome d'hydrogène, un radical alkylthio, aralkylthio, alkylthio ou aralkylthio, ou encore un radical NR⁴R⁵ dans lequel R⁴ représente un radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy et amino, un radical aralkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro et les radicaux alkyle ou alkoxy, ou encore R⁴ représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et R⁵ représente un atome d'hydrogène, ou alors R⁴ et R⁵ pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de -CH₂-, -NR⁶-, -S- et -O-, R⁶ représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle ;

Y représente NH ou un atome d'oxygène ;

Z représente une liaison ou un radical alkyle ou alkylthioalkyle ; et

Ar représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis indépendamment parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro, un radical alkyle ou alkoxy et un radical NR^7R^8 dans lequel R^7 et R^8 5 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou R^7 et R^8 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^9-$, $-\text{S}-$ et $-\text{O}-$, R^9 représentant indépendamment à chaque fois 10 qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore Ar représente un radical aryle hétérocyclique comptant 5 ou 6 chaînons et dont le ou les hétéroatomes sont choisis parmi des atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, lesdits hétéroatomes pouvant éventuellement être oxydés (Ar peut représenter par exemple le radical oxidopyridyle) et ledit radical aryle hétérocyclique pouvant être 15 éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle ;

ou les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule générale (I) peuvent être utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber les kinases dépendant des cyclines (CDK).

20 Selon une variante préférée de l'invention, les composés de formule générale (I) peuvent être utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber à la fois les kinases dépendant des cyclines (CDK) et la glycogène synthase kinase-3 (GSK-3).

Par alkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone. Par aryle carbocyclique ou 25 hétérocyclique, on entend un système carbocyclique ou hétérocyclique comprenant au moins un cycle aromatique, un système étant dit hétérocyclique lorsque l'un au moins des cycles qui le composent comporte un ou des hétéroatomes (O, N ou S). Par hétéroaryle, on entend un radical aryle hétérocyclique. Par haloalkyle, on entend un radical alkyle dont au moins l'un des atomes d'hydrogène (et éventuellement tous) est 30 remplacé par un atome halogène.

Par radicaux alkylthio, hydroxyalkyle et hétéroaralkyle, alkényle, alkynyle, aralkyle, on entend respectivement les radicaux alkylthio, hydroxyalkyle et hétéroaralkyle dont les radicaux aryle et alkyle ont les significations indiquées précédemment. Par radical

hétéroaralkényle, on entend le radical hétéroaralkényle dont les radicaux hétéroaryle et alkényle ont les significations indiquées précédemment.

Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et
5 tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Enfin, par halogène, on entend les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate,
10 fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

15 Dans certains cas, les composés selon la présente invention peuvent comporter des atomes de carbone asymétriques. Par conséquent, les composés selon la présente invention ont deux formes énantiomères possibles, c'est-à-dire les configurations "R" et "S". La présente invention inclut les deux formes énantiomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques "RS". Dans un souci de simplicité,
20 lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de structure, il faut comprendre que les deux formes énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

En particulier, les composés de formule générale (I) définis précédemment, ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pourront être utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter les maladies / désordres / phénomènes naturels suivants : la
25 prolifération tumorale, la prolifération des cellules normales, l'alopecie spontanée, l'alopecie induite par des produits exogènes, l'alopecie radio-induite, l'apoptose spontanée ou induite des cellules normales (ischémie), la méiose, la fécondation, la maturation des oocytes, les infections virales ou rétrovirales (herpes, SIDA, cytomégalovirus), les maladies neurodégénératives (par exemple les tauopathies dont
30 maladie d'Alzheimer), la prolifération de parasites (prolifération de protozoaires, par exemple de Trypanosomes, de Toxoplasmes ou de Plasmodium) et les myopathies. Plus particulièrement, les composés de formule générale (I) définis précédemment, ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pourront être utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter les maladies / désordres / phénomènes naturels suivants : la

prolifération tumorale, la prolifération des cellules normales, en particulier la resténose, et les tauopathies dont la maladie d'Alzheimer.

De préférence, les composés selon l'invention seront tels qu'ils présentent au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- 5 • A représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, un radical formyle, cyano, nitro, guanidinoaminométhylényle, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle, alkylcarbonyle ou aralkylcarbonyle, ou encore un radical -L-NR¹R² dans lequel L représente un radical alkylène et R¹ et R² sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R¹ et R² pris ensemble avec l'atome
10 d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de -CH₂-, -NR³-, -S- et -O-, R³ représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
- X représente un atome d'hydrogène, un radical alkylthio ou alkylthioxo, ou encore
15 un radical NR⁴R⁵ dans lequel R⁴ représente un radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux amino, un radical aralkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et les radicaux alkyle ou alkoxy, ou encore R⁴ représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical
20 hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et R⁵ représente un atome d'hydrogène, ou alors R⁴ et R⁵ pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de -CH₂-, -NR⁶-, -S- et -O-, R⁶
25 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle.

Plus préférentiellement, les composés selon l'invention seront tels qu'ils présentent au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- A représente un atome halogène, un radical formyle, guanidinoaminométhylényle,
30 (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle ou alkylcarbonyle, ou encore un radical -L-NR¹R² dans lequel L représente un radical méthylène et R¹ et R² sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R¹ et R² pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le

groupe composé de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^3-$ et $-\text{O}-$, R^3 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

- 5

X représente un radical alkylthio ou alkylthioxo, ou encore un radical NR^4R^5 dans lequel R^4 représente un radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux amino, ou encore R^4 représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et R^5 représente un atome d'hydrogène, ou alors R^4 et R^5 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le

10

groupe composé de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^6-$ et $-\text{O}-$, R^6 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle ;
- 15

Ar représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical NR^7R^8 dans lequel R^7 et R^8 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou R^7 et R^8 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^9-$ et $-\text{O}-$, R^9 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène

20

ou un radical alkyle,

ou encore Ar représente un radical aryle hétérocyclique comptant 5 ou 6 chaînons et dont le ou les hétéroatomes sont choisis parmi des atomes d'azote et d'oxygène, lesdits hétéroatomes pouvant éventuellement être oxydés et ledit radical aryle hétérocyclique pouvant être éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis

25

indépendamment parmi les radicaux alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle.

Encore plus préférentiellement, les composés selon l'invention seront tels qu'ils présentent au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- 30

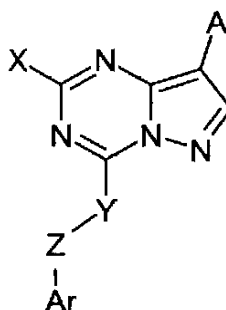
A représente un atome halogène, un radical formyle, guanidinoaminométhylényle, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle ou alkylcarbonyle, ou encore un radical $-\text{L}-\text{NR}^1\text{R}^2$ dans lequel L représente un radical méthylène et R^1 et R^2 sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R^1 et R^2 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le

groupe composé de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^3-$ et $-\text{O}-$, R^3 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

- X représente un radical alkylthio ou alkylthioxo, ou encore un radical NR^4R^5 dans lequel R^4 représente un radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux amino, ou encore R^4 représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et R^5 représente un atome d'hydrogène, ou alors R^4 et R^5 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-\text{CH}_2-$ et $-\text{NR}^6-$, R^6 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle ;
- Y représente NH ;
- Ar représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical NR^7R^8 dans lequel R^7 et R^8 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou R^7 et R^8 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-\text{CH}_2-$ et $-\text{NR}^9-$, R^9 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un radical alkyle, ou encore Ar représente un radical aryle hétérocyclique comptant 5 ou 6 chaînons et dont le ou les hétéroatomes sont choisis parmi des atomes d'azote et d'oxygène, lesdits hétéroatomes pouvant éventuellement être oxydés et ledit radical aryle hétérocyclique pouvant être éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle.

Seront par ailleurs particulièrement préférés les composés décrits dans les exemples 1 à 30 ci-après. Encore plus particulièrement préférés seront les composés des exemples 1 à 8, 11, 12, 18 et 26.

L'invention a de plus pour objet, en tant que médicaments, les composés de formule générale (II)



(II)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle

- 5 A représente un radical formyle, cyano, nitro, guanidinoaminométhylène, (1,3-dihydro-2-oxindol)-3-ylidène, alkylcarbonyl, aralkylcarbonyl ou hétéroaralkylcarbonyl, ou encore un radical $-L-NR^1R^2$ dans lequel L représente un radical alkylène et R^1 et R^2 sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R^1 et R^2 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis
10 indépendamment parmi le groupe composé de $-CH_2-$, $-NR^3-$, $-S-$ et $-O-$, R^3 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

- X représente un atome d'hydrogène, un radical alkylthio, aralkylthio, alkylthio ou
15 aralkylthio, ou encore un radical NR^4R^5 dans lequel R^4 représente un radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy et amino, un radical aralkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro et les radicaux alkyle ou alkoxy, ou encore R^4
20 représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et R^5 représente un atome d'hydrogène, ou alors R^4 et R^5 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-CH_2-$, $-$
25 NR^6- , $-S-$ et $-O-$, R^6 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle ;

Y représente NH ou un atome d'oxygène ;

Z représente une liaison ou un radical alkyle ou alkylthioalkyle ; et

Ar représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis indépendamment parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro, un radical alkyle ou alkoxy et un radical NR^7R^8 dans lequel R^7 et R^8 5 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou R^7 et R^8 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^9-$, $-\text{S}-$ et $-\text{O}-$, R^9 représentant indépendamment à chaque fois 10 qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore Ar représente un radical aryle hétérocyclique comptant 5 ou 6 chaînons et dont le ou les hétéroatomes sont choisis parmi des atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, lesdits hétéroatomes pouvant éventuellement être oxydés (Ar peut représenter par exemple le radical oxidopyridyle) et ledit radical aryle hétérocyclique pouvant être 15 éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle ;

étant entendu toutefois que lorsque A ne représente pas un radical cyano, nitro ou guanidinoaminométhylényle alors :

- soit Z représente un radical alkyle ou thioalkyle ;
- 20 - soit X représente un radical NR^4R^5 dans lequel R^4 représente un radical aralkylthio, aralkylthioxo ou hydroxyalkyle, l'un des radicaux alkyle, alkylthio ou alkylthioxo comptant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy et amino, un radical aralkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué par un 25 ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et les radicaux alkyle ou alkoxy, ou encore R^4 représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et R^5 représente un atome d'hydrogène, ou 30 alors R^4 et R^5 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^6-$, $-\text{S}-$ et $-\text{O}-$, R^6 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle ;

ou les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule générale (II).

En particulier, l'invention concerne en tant que médicaments les composés des exemples 3 à 30.

Elle concerne de même les compositions pharmaceutiques comportant, à titre de principe actif, au moins un composé de formule générale (II), l'un des composés des
5 exemples 3 à 30 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers. Elle concerne enfin, à titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule générale (II) ou leurs sels ou l'un des composés des exemples 3 à 30 ou un sel d'un de ces derniers.

D'une façon générale, les mêmes préférences que celles indiquées précédemment pour
10 les utilisations des composés de formule générale (I) sont applicables *mutatis mutandis* aux composés de formule générale (II) des médicaments, compositions pharmaceutiques et produits selon l'invention.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent être sous forme d'un solide, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des
15 gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi
20 se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique,
25 orale, parentérale, par injection intramusculaire, etc.

La dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par les procédés décrits ci-après.

Préparation des composés de formule générale (I) :

Un certain nombre de triazolopyrazines de formule générale (I) peut être facilement préparé selon les procédures décrites dans le brevet US 4,565,815.

- 5 Les autres composés de formule générale (I) selon l'invention peuvent être préparés en quelques étapes, schéma 1, à partir des composés de formule générale (III) dans laquelle B' représente un atome d'hydrogène ou un atome halogène et X' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkylthio. La préparation des composés de formule générale (III) est décrite dans le brevet US 4,565,815 ou dans Kobe et coll., *J. Het. Chem.* (1974), 11(2), 199 et s.

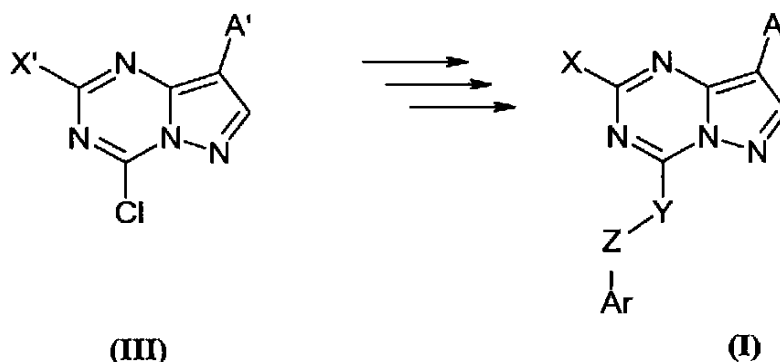


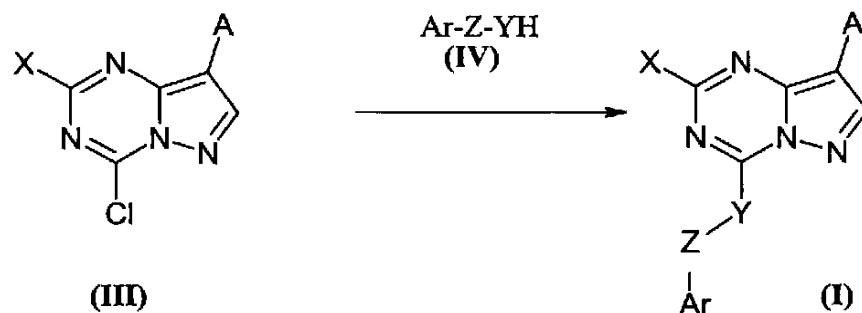
Schéma 1

- 10 Différents cas doivent être considérés selon la nature des substituants A, X et Y-Z-Ar des composés de formule générale (I).

Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels A représente un atome d'hydrogène ou un atome halogène :

- 15 Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels X représente un atome d'hydrogène ou alkylthio :

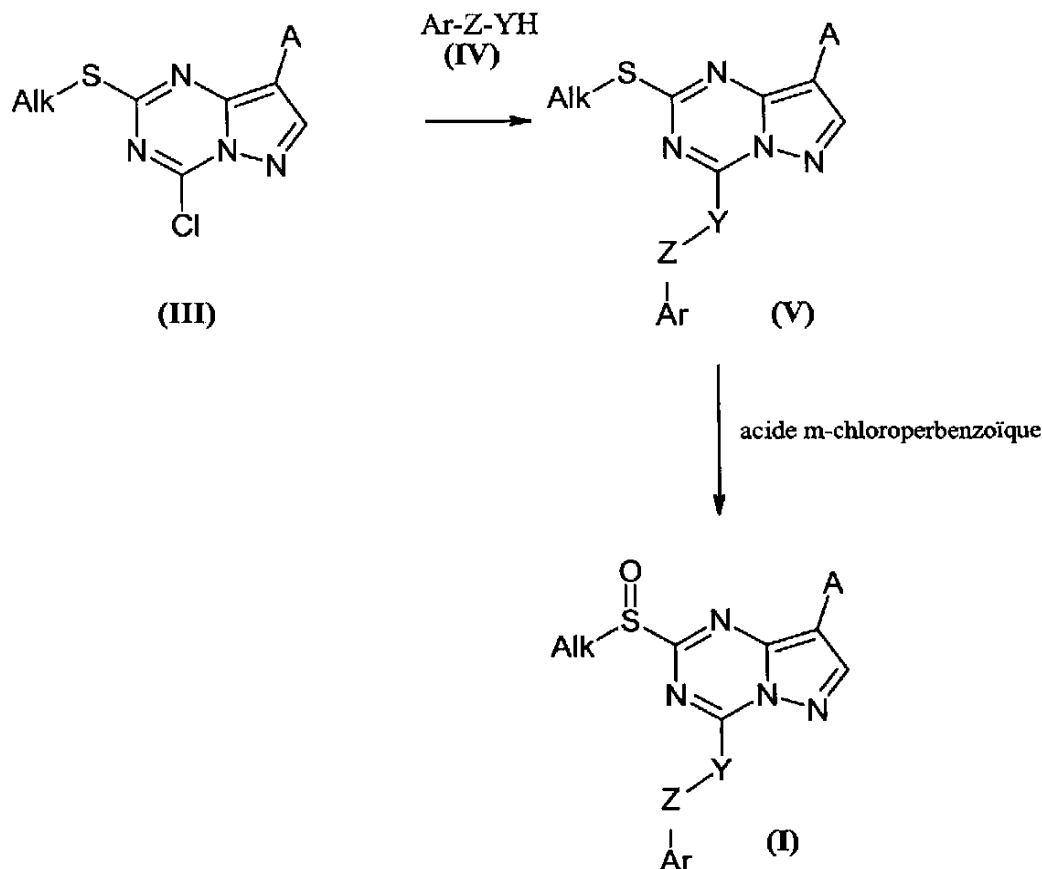
Dans ce cas, le composé de formule générale (III) de départ est tel que X représente H ou alkylthio et A représente H ou un atome halogène Hal. La stratégie de synthèse est résumée dans le schéma 2 ci-après.

**Schéma 2**

Le composé de formule générale (III) est soumis à une réaction de substitution nucléophile avec le composé de formule générale (IV) pour donner le composé de formule générale (I). La réaction peut, si besoin, être effectuée dans un solvant comme le chloroforme.

- 5 Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels X représente un radical $NR'R^S$:

Dans ce cas, le composé de formule générale (III) de départ est tel que X' représente alkylthio et de préférence méthylthio. La stratégie de synthèse est résumée dans le schéma 3 ci-après.

**Schéma 3bis**

Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels A ne représente pas un atome d'hydrogène ou un atome halogène :

Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels A représente un radical $-\text{CH}_2-\text{NR}^1\text{R}^2$:

- 5 Lorsque A représente un radical $-\text{L}-\text{NR}^1\text{R}^2$ dans lequel L représente $-\text{CH}_2-$, on utilise par exemple comme composé de départ le composé de formule générale (VI) représentée dans le schéma 4. Ce composé est un composé de formule générale (I) dans laquelle A représente H et sa synthèse a donc été décrite précédemment. Le composé de formule générale (VI) est par exemple d'abord traité avec un excès de chlorure de
- 10 (chlorométhylène)-diméthylammonium dans un solvant polaire aprotique tel qu'un mélange acétonitrile-diméthylformamide. Ceci permet d'obtenir des composés de formule générale (I) dans lesquels A représente le radical formyle. Ces composés permettent à l'homme du métier de construire par des réactions chimiques classiques différents composés de formule générale (I) avec des radicaux A variés.

Dans le cas particulier où A représente un radical $-L-NR^1R^2$ dans lequel L représente $-CH_2-$ et R^1 et R^2 sont des groupes méthyle, on peut obtenir directement le composé de formule générale (I) à partir du composé de formule générale (VI) par réaction avec du chlorure de (chlorométhylène)-diméthylammonium en excès suivi par l'action de $NaBH_4$.

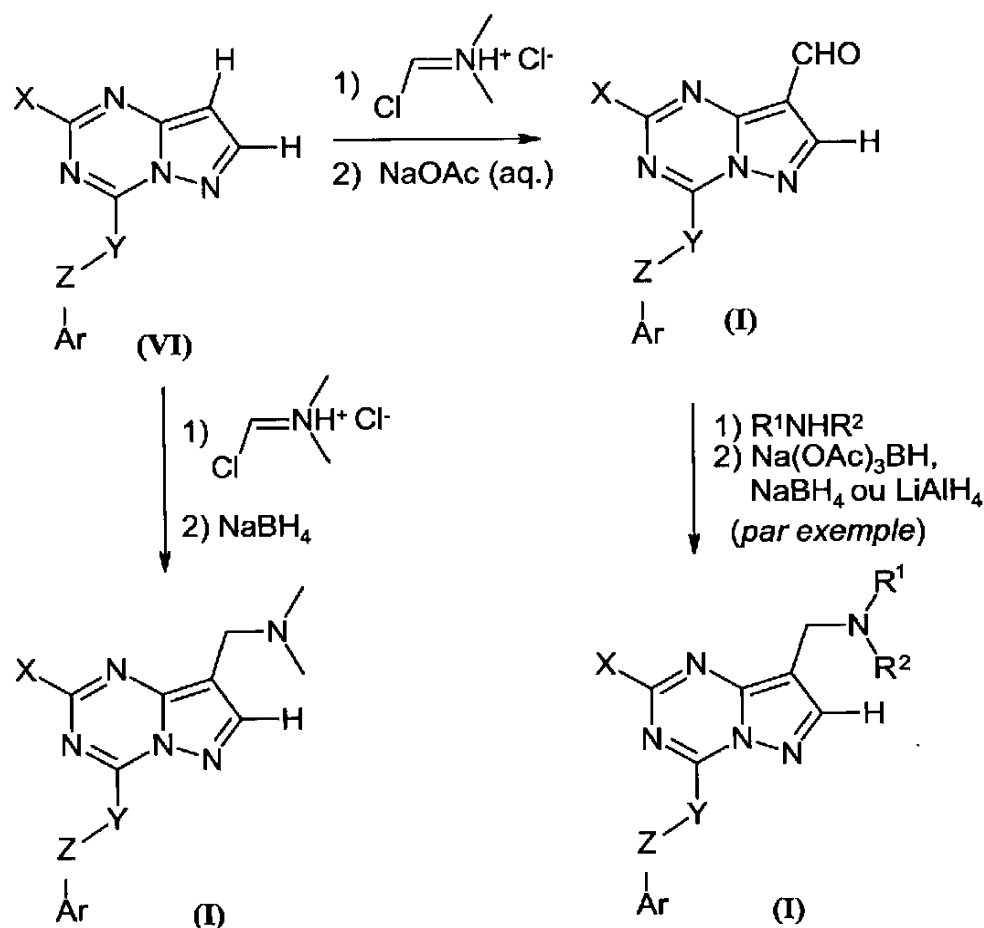


Schéma 4

Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels A représente un radical $-L-NR^1R^2$:

Ces composés peuvent être préparés de façon classique à partir du composé de formule générale (VI), par exemple selon la procédé représenté dans le schéma 5. Le composé de formule générale (VI) peut par exemple être traité à basse température (par exemple à $-78^\circ C$) successivement par du butyllithium dans un solvant polaire aprotique tel l'éther éthylique ou le tétrahydrofurane puis le composé de formule générale (VII) dans lequel Hal représente un atome halogène, avant d'être hydrolysé par de l'eau

légèrement acidifiée pour donner le composé de formule générale (I) dans lequel A représente un radical $-L-NR^1R^2$.

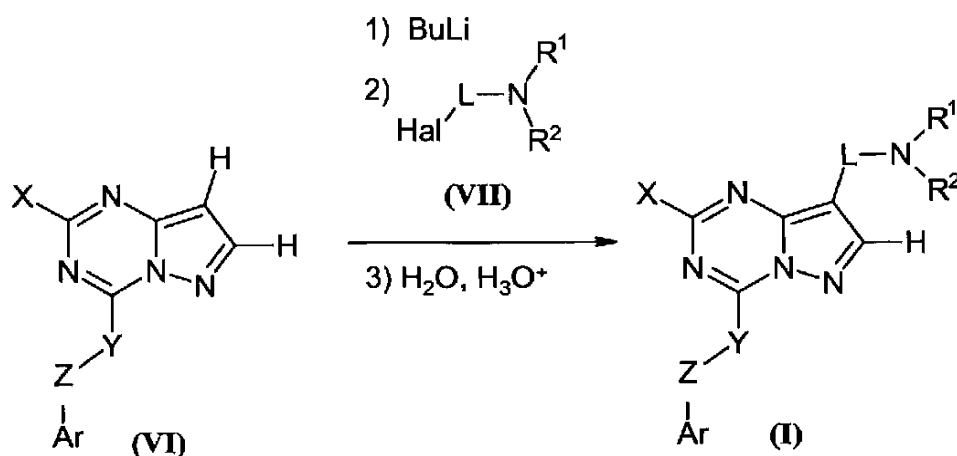


Schéma 5

Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels A représente un radical alkylcarbonyle, aralkylcarbonyle, hétéroaralkylcarbonyle :

- 5 Lorsque l'on souhaite obtenir un composé de formule générale (I) dans laquelle A soit un radical $-CO-\Delta$ dans lequel Δ représente un radical alkyle, aralkyle ou hétéroaralkyle, le composé de formule générale (VI) est traité, schéma 6, par le composé de formule générale $\Delta-COCl$ en présence de $AlCl_3$, dans un solvant adapté, par exemple dans du dichlorométhane.

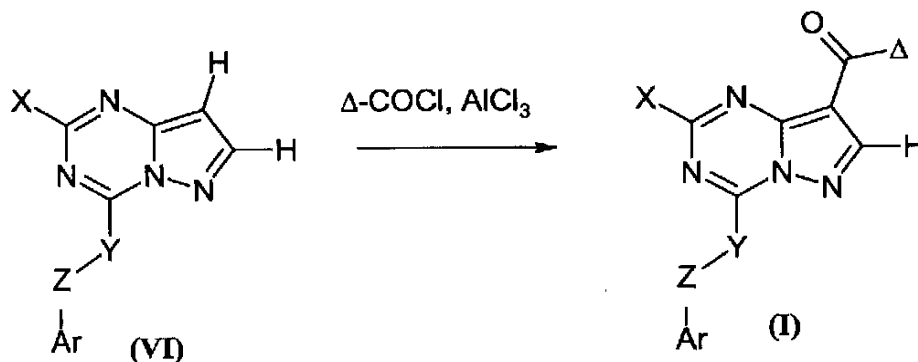


Schéma 6

- 10 Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels A représente un radical guanidinoaminométhylène ou (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidène méthyle :

Le composé de formule générale (I) dans lequel A représente un radical formyle est converti en le composé de formule générale (I) dans lequel A représente un radical

guanidinoaminométhylényle, schéma 7, par réaction avec le bicarbonate de l'aminoguanidine dans un solvant comme l'éthanol et en présence catalytique d'une base comme la pipéridine. Le composé de formule générale (I) dans lequel A représente un radical formyle est converti en le composé de formule générale (I) dans lequel A représente un radical (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle par le même type de réaction, l'oxoindole remplaçant le bicarbonate de l'aminoguanidine.

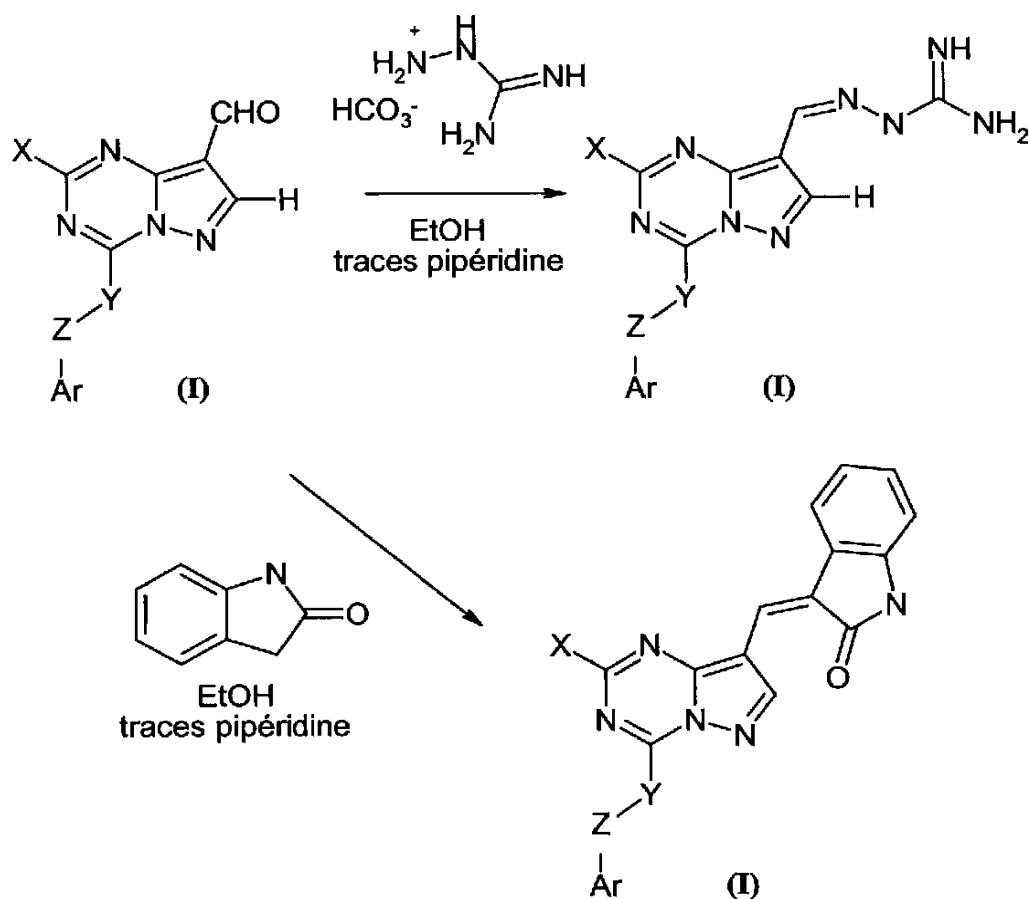
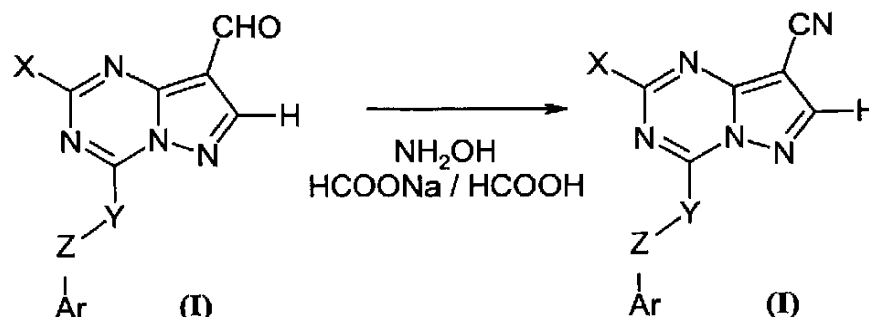


Schéma 7

Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels A représente un radical cyano :

Le composé de formule générale (I) dans lequel A représente un radical formyle est converti en le composé de formule générale (I) dans lequel A représente un radical cyano, schéma 8, par réaction avec l'hydroxylamine dans un mélange de formate de sodium et d'acide formique. La réaction est de préférence effectuée en chauffant.

**Schéma 8**

Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels A représente un radical nitro :

- Ces composés sont facilement préparés à partir de composés de formule générale (I) dans lesquels A représente un atome d'hydrogène par diverses méthodes de nitration, par exemple en faisant réagir ces derniers avec un mélange d'acide nitrique et d'acide sulfurique ou avec des sels nitrate inorganiques en présence d'un acide comme l'acide sulfurique (cf. Cao et coll., *Synthesis* (1998), 1724). L'introduction des autres groupes (X et Y-Z-Ar) est effectuée, de préférence après, en utilisant des procédés analogues à ceux décrits précédemment.
- 10 A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.
- 15 Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

EXEMPLES**Exemple 1 : 8-bromo-4-[2-(5-méthyl-4-imidazolylméthylthio)-éthylamino]-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Ce composé a été préparé selon la méthode décrite dans le brevet américain 4,565,815.

5 Spectrométrie de masse (Electrospray) : 416,0.

Exemple 2 : 8-bromo-4-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furannyl]-méthyl]thio}éthylamino-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Ce composé a été préparé selon la méthode décrite dans le brevet américain 4,565,815.

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 459,1.

10 **Exemple 3 : 8-bromo-4-(3-(1-imidazolyl-propylamino)-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

A une solution de 8-bromo-4-chloro-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (50 mg) dans un mélange de 2 ml de chloroforme et 2 ml de méthanol, on ajoute 60 µl de 1-(3-aminopropyl)imidazole et le mélange est agité une nuit à température ambiante.

15 Après évaporation des solvants, le résidu est partagé entre le chloroforme et l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, puis, après évaporation des solvants, le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme / méthanol 4/1 comme éluant. La fraction appropriée est isolée, extraite avec un mélange chloroforme-méthanol et les solvants sont évaporés à sec sous vide. On obtient un solide blanc. Chromatographie sur Couche Mince (gel de silice ; chloroforme / méthanol en mélange 4/1) : R_f = 0,32. Spectrométrie de
20 masse (Electrospray) : 368,4 ; 370,1.

Les composés des exemples 4 à 10 sont préparés selon un mode opératoire analogue à celui de l'exemple 3.

25 **Exemple 4 : 8-bromo-4-[(3-pyridyl)méthylamino]-2-méthylthio-pyrazolo [1,5-a]-1,3,5-triazine**

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 351,0 ; 353,0.

Exemple 5 : 8-bromo-4-(3-chloroanilino)-2-méthylthio-pyrazolo [1,5-a]-1,3,5-triazine

30 Spectrométrie de masse (Electrospray) : 369,9 ; 371,9.

Exemple 6 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(4-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 351,0 ; 352,9.

5 **Exemple 7 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(2-pyridyléthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 365,0 ; 366,9.

Exemple 8 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(2-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Solide blanc. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 351,0 ; 352,9.

10 **Exemple 9 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(4-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Solide blanc. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 367,9 ; 369,9.

Exemple 10 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

15 Solide blanc. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 367,9 ; 369,8.

Exemple 11 : 8-bromo-2-méthylthio-4-[4-N-méthylpipérazinyl)anilino]-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Poudre blanche. Point de fusion : 223-224 °C.

20 **Exemple 12 : 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

12.1) 8-bromo-4-(3-chloroanilino)-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

A une solution de 8-bromo-4-(3-chloroanilino)-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (200 mg ; préparée de façon analogue à celle utilisée pour les composés des exemples 3 à 5 à partir de la 8-bromo-4-chloro-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine et de la 3-chloroaniline) dans 5 ml de chloroforme sont ajoutés 280 mg
25 d'acide m-chloroperbenzoïque. Le mélange est agité une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est dilué avec du chloroforme (10 ml) et est lavé avec une solution aqueuse de NaHSO₃, puis une solution aqueuse de NaHCO₃. On sèche la phase

organique sur MgSO_4 et évapore les solvants à sec sous vide. On obtient 200 mg d'un solide brun. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 402,0 ; 404,0.

12.2) *8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine*

- 5 A une suspension partielle de l'intermédiaire 12.1 (130 mg) dans 5 ml de chloroforme, on ajoute 2 ml de solution de R-Valinol dans du propanol (50 mg/ml). Le mélange résultant est agité une nuit à température ambiante. Après évaporation des solvants, le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme / acétone (9:1) comme éluant. La fraction appropriée est isolée,
10 extraite avec un mélange chloroforme-acétone et les solvants sont évaporés à sec sous vide. On obtient un solide brun. CCM (gel de silice ; chloroforme/acétone en mélange 9/1) : $R_f = 0,28$. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 425,1 ; 427,0.

Les composés des exemples 13 à 17 sont préparés selon un mode opératoire analogue à celui de l'exemple 12.

- 15 **Exemple 13 : 8-bromo-2-(2-aminocyclohexylamino)-4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Solide jaune pâle. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 436,1 ; 438,1.

Exemple 14 : 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-oxido-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

- 20 Liquide jaune-brun pâle. Spectrométrie de masse = 422,1.

Exemple 15 : 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 424,9.

- 25 **Exemple 16 : 8-bromo-2-(4'-hydroxyéthylpipérazinyl)-4-(3-oxido-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 451,0.

Exemple 17 : 8-bromo-2-(4'-hydroxyéthylpipérazinyl)-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 435,0.

Exemple 18 : 2,4-bis-(3-pyridylméthylamino)-8-bromo-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

A une solution de 8-bromo-4-chloro-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (270 mg) dans 10 ml de chloroforme sont ajoutés 430 mg d'acide m-chloroperbenzoïque. Le mélange est agité une heure à température ambiante. 4 équivalents de 3-aminométhylpyridine sont ajoutés et le mélange est agité une nuit à température ambiante. Après dilution avec du chloroforme (20 ml) et lavage avec de l'eau, la phase organique récupérée est séchée sur MgSO_4 . Après évaporation des solvants, le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme / méthanol 95/5 comme éluant. La fraction appropriée est isolée, extraite avec un mélange chloroforme – méthanol et les solvants sont évaporés à sec sous vide. On obtient un solide jaune. CCM (gel de silice ; chloroforme / méthanol en mélange 9/1) : $R_f = 0,33$. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 411,2 ; 413,2.

Exemple 19 : 2,4-bis-(2-pyridylméthylamino)-8-bromo-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Ce composé est préparé selon un mode opératoire analogue à celui décrit pour l'exemple 17. Solide jaune. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 383,1 ; 385,1.

Exemple 20 : 8-acétyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

A une solution de 2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo-[1,5-a]-1,3,5-triazine (110 mg) dans 15 ml de dichlorométhane, on ajoute successivement 213 mg AlCl_3 , puis 90 μl de chlorure d'acétyle. Le mélange est porté à reflux durant 4 heures. Après dilution avec du chloroforme (20 ml), le mélange est acidifié avec HCl dilué, puis basifié avec une solution aqueuse de NaHCO_3 et la phase organique récupérée est séchée sur MgSO_4 . Les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. Le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme / acétone (9:1) comme éluant. Les portions appropriées sont isolées, extraites avec un mélange chloroforme-méthanol et les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. On obtient 65 mg d'un solide blanc. CCM (gel de silice ; chloroforme / acétone en mélange 9/1) : $R_f = 0,18$. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 315,1.

**Exemple 21 : 8-diméthylaminométhyl-4-(3-pyridylméthylamino)-
2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Une solution de 2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (50 mg) et de chlorure de (chlorométhylène)-diméthylammonium (2 équivalents) dans
5 un mélange d'acétonitrile et de diméthylformamide (4:1 ; 10 ml) porté à reflux durant 4 heures. Les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. Le résidu est dissous dans 20 ml d'éthanol et traité avec un excès de NaBH₄. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, de l'acide acétique est ajouté au mélange réactionnel pour décomposer le réactif en excès. Après élimination sous vide des
10 solvants, le résidu est partagé entre CHCl₃ et de l'eau. La phase organique récupérée est séchée sur MgSO₄. Après élimination des solvants, le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme-méthanol (3:1) comme éluant. Les portions appropriées sont isolées et
15 extraites avec un mélange chloroforme-méthanol et les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. On obtient 19 mg d'une poudre ocre. CCM (gel de silice ; chloroforme / méthanol en mélange 3/1) : R_f = 0,19. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 330,1.

**Exemple 22 : 8-formyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-
1,3,5-triazine**

20 De la 2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (100 mg) et du chlorure de (chlorométhylène)-diméthylammonium (4 équivalents) dans un mélange acétonitrile-diméthylformamide (4:1 ; 50 ml) est porté à reflux durant 2 heures. Après évaporation des solvants, le résidu est dissous dans du tétrahydrofurane (50 ml) et 25 ml of d'une solution aqueuse 0,5M d'acétate de sodium. Après 4 heures d'agitation
25 à température ambiante, la plus grande partie du tétrahydrofurane est éliminée sous vide. Le résidu concentré est partagé entre du chloroforme et de l'eau. La phase organique récupérée est ensuite séchée sur MgSO₄ et les solvants sont sous vide pour donner la 8-formyl-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine. CCM (gel de silice ; mélange chloroforme / méthanol = 9/1) : R_f = 0,5.
30 Spectrométrie de masse (Electrospray) : 301,0.

**Exemple 23 : 8-morpholinométhyl-4-(3-pyridylméthylamino)-
2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

A une solution de 8-formyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (90 mg) et de morpholine (52 mg) dans 40 ml de dichloroéthylène

contenant 1% d'acide acétique, on ajoute des tamis moléculaires 3Å (0,5 g) et Na(OAc)₃BH (134 mg). Le mélange obtenu est agité pendant une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré et le filtrat dilué avec du chloroforme (50 ml). La solution résultante est ensuite lavée avec une solution aqueuse de NaHCO₃,
 5 et une solution aqueuse de NaCl avant d'être séchée sur MgSO₄. Après évaporation des solvants, le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme / méthanol (9:1) comme éluant. Les portions appropriées sont isolées et extraites avec un mélange chloroforme-méthanol et les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. On obtient 26 mg d'un solide
 10 blanchâtre. CCM (gel de silice ; mélange chloroforme / méthanol = 9/1) : R_f = 0,19. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 372,2.

Exemple 24 : 8-[(1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyl]-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Un mélange de 8-formyl-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-
 15 1,3,5-triazine (70 mg), d'oxoindole (64 mg) et d'une goutte de pipéridine dans 50 ml d'éthanol est porté à reflux pendant 7 heures. Après retour à température ambiante, un solide jaune est récupéré par filtration et séché. CCM (gel de silice ; mélange chloroforme / méthanol = 9/1 : R_f = 0,49). Spectrométrie de masse (Electrospray) : 416,2.

20 **Exemple 25 : 8-(guanidinoaminométhylène)-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Ce composé est préparé selon un mode opératoire analogue à celui décrit pour l'exemple 24, l'oxoindole étant remplacé par le bicarbonate de l'aminoguanidine. Solide brun. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 359,2.

25 **Exemple 26 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Ce composé est préparé selon un mode opératoire analogue à celui décrit pour l'intermédiaire 12.1. Poudre jaune foncé. Point de fusion : 70-71 °C.

30 **Exemple 27 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-chloroanilino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Il s'agit de l'intermédiaire 12.1.

Exemple 28 : 8-[(1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyl]-2-méthylthio-4-(3-(1-imidazolyl)propylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Ce composé est préparé selon un mode opératoire analogue à celui décrit pour l'exemple 24, la 8-formyl-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine étant remplacée par la 8-formyl-2-méthylthio-4-(3-(1-imidazolyl)propylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine. Solide jaune. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 433,2.

Exemple 29 : 8-cyano-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Ce composé est préparé en chauffant à reflux un mélange contenant le composé de l'exemple 22 (1 équivalent), du chlorhydrate d'hydroxylamine (2 équivalents), du formate de sodium (10 équivalents) et de l'acide formique (100 équivalents) (cf. *J. Chem. Soc.* (1965), 1564). Solide jaune pâle. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 298,2.

Exemple 30 : 8-(N-méthylpipérazinométhyl)-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Ce composé est préparé selon un mode opératoire analogue à celui décrit pour l'exemple 23, la morpholine étant remplacée par la N-méthylpipérazine. Solide brun. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 385,4 ; 386,4.

20 Etude pharmacologique des composés de l'invention

Méthodes employées

Mesure de l'état de phosphorylation de l'histone H1 par le complexe cycline B1 / cdc2 :

L'activité du complexe cycline B/ kinase cycline dépendante 1 (CDK1 = cdc2) est évaluée par la phosphorylation d'une histone H1 par de l'ATP-33 et non plus par de l'ATP-32 comme précédemment (Alessi et coll., *Exp.Cell Res.* (1998), **245**, 8-18 ; Baratte et coll., *Anticancer Res.* (1992), **12**, 873-880 ; Glab et coll., *FEBS Lett.* (1994), **353**, 207-211). L'apparition d'histone H1 phosphorylée en présence d'inhibiteurs de l'enzyme CDK1 est déterminée par comptage de la radioactivité. Le complexe cycline

- B/CDK1, isolé à partir d'oocytes d'étoiles de mer (*Marthasterias glacialis*) est purifié par chromatographie d'affinité puis est élué avec NaCl 0,2 M. Du glycérol à la concentration finale à 20%, v/v est ajouté à l'enzyme purifiée avant le stockage à -80 °C (Meijer et Kim, *Methods Enzymol.* (1997), **283**, 113-128). La réaction est
- 5 réalisée en plaques 96 puits sous un volume final de 30 µl. Chaque réaction contient 5 µl d'histone H1 à 5 mg/ml en concentration finale (Sigma, H5505, Saint Quentin en Yvelines, France), 16 µl de tampon composé de β-glycérophosphate 60 mM (Sigma, G6251, Saint Quentin en Yvelines, France), p-nitrophényl phosphate 30 mM (Sigma, N6260, Saint Quentin en Yvelines, France), MOPS 25 mM (Sigma M5789, Saint
- 10 Quentin en Yvelines, France), dithiothréitol 1 mM (Sigma D9779, Saint Quentin en Yvelines, France), EGTA 5 mM (Sigma E8145, Saint Quentin en Yvelines, France), orthovanadate de sodium 0,1mM (Sigma S6508, Saint Quentin en Yvelines, France), MgCl₂ 15 mM (Sigma M8286, Saint Quentin en Yvelines, France) et 1 µl du complexe Cycline B/CDK1 (activité finale : 1,5 pmol d'ATP incorporées en 1 minute par 1 µl de
- 15 kinase). L'inhibiteur en concentration croissante est ajouté sous un volume de 3 µl. La réaction démarre par l'ajout de 5 µl d'une solution d'ATP contenant 4 µl d'ATPγ33 (370 MBq/mmol, Amersham BF1000, Les Ulis, France), 90 µl d'ATP froid 1 mM (Sigma A7699, Saint Quentin en Yvelines, France) dilués dans 906 µl du tampon décrit ci-dessus.
- 20 Les plaques sont incubées pendant 10 minutes à 30 °C. Le milieu réactionnel est récupéré sur des plaques 96 puits de filtration en phosphocellulose P81 (Unifilter Polyfiltronics Whatman 7700-0512, Rungis, France) et lavé avec du TCA 1% sur un collecteur (Filtermate Harvester, Packard, Rungis, France). Après séchage du filtre, le scintillant Microscint® 0 (Packard, 6016311, Rungis, France) est distribué dans tous les
- 25 puits. La radioactivité est lue dans un compteur à scintillation pour microplaques Topcount® (Packard, Rungis, France). Les résultats sont exprimés sous la valeur de la concentration d'inhibiteur inhibant 50% de la réaction enzymatique.

Mesure de l'activité inhibitrice de la glycogène synthase kinase-3β :

- Ce test peut être effectué comme décrit dans Leclerc et coll., *J. Biol. Chem.*, septembre
- 30 2000.

Caractérisation de l'activité antiproliférative :

A titre d'exemple, on étudiera l'effet d'un traitement sur deux lignées de cellules humaines Mia-Paca2 et DU145 par les composés des exemples 1 à x décrits précédemment. Les lignées cellulaires DU145 (cellules humaines de cancer de la prostate) et Mia-PaCa2 (cellules humaines de cancer du pancréas) ont été acquises
5 auprès de American Tissue Culture Collection (Rockville, Maryland, USA). Les cellules placées dans 95 μ l de milieu Eagle modifié de Dulbecco (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France) complété avec 10% de sérum foetal de veau inactivé par chauffage (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France), 100 unités/l de pénicilline et 100 μ g/ml/l
10 streptomycine (Gibco-Brl, 10378-057, Cergy-Pontoise, France), et 2 mM de glutamine (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France) ont étéensemencées sur une plaque de 96 puits au jour 0. Les cellules ont été traitées au jour 1 pendant 96 heures avec 5 μ l de chacun des composés à des concentrations croissantes de 0 à 25 μ M en concentration finale. A la fin de cette période, la quantification de la prolifération cellulaire est évaluée par test
15 colorimétrique en se basant sur le clivage du sel de tétrazolium WST1 par les déhydrogénases mitochondriales dans les cellules viables conduisant à la formation de formazan (Boehringer Mannheim, Meylan, France). Ces tests sont effectués en double avec 8 déterminations par concentration testée. Pour chaque composé à tester, les valeurs incluses dans la partie linéaire de la sigmoïde ont été retenues pour une analyse
20 en régression linéaire et utilisées pour estimer la concentration inhibitrice CI_{50} . Les produits sont solubilisés dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) à 10^{-2} M et utilisés en culture avec 0,5% DMSO en final.

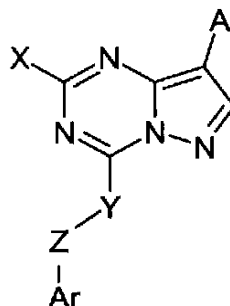
Résultats :

Les composés de la présente invention ont été testés selon le test cycline B/ kinase cycline-dépendante 1 décrit précédemment. Tous les composés testés ont montré une inhibition significative de l'activité de la cycline B/ kinase cycline-dépendante 1 (CDK1 = cdc2).
25

Les composés de la présente invention ont de plus été testés selon les tests relatifs à l'activité antiproliférative décrits précédemment, leurs activités étant comparées à celle de la Roscovitine. Tous les composés testés de la présente invention ont montré une
30 activité antiproliférative supérieure à celle de la Roscovitine en ce qui concerne les cellules Mia-PaCa2. En outre, tandis qu'aucune activité antiproliférative en ce qui concerne les cellules DU-145 n'était observée avec la Roscovitine, de nombreux composés testés de la présente invention ont montré une activité antiproliférative
35 vis-à-vis de ces cellules également.

Revendications

1. Utilisation d'un composé de formule générale (I)



(I)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle

- 5 A représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, un radical formyle, cyano, nitro, guanidinoaminométhylényle, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle, alkylcarbonyle, aralkylcarbonyle ou hétéroaralkylcarbonyle, ou encore un radical -L-NR¹R² dans lequel L représente un radical alkylène et R¹ et R² sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R¹ et R² pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de -CH₂-, -NR³-, -S- et -O-, R³ représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
- 15 X représente un atome d'hydrogène, un radical alkylthio, aralkylthio, alkylthioxo ou aralkylthioxo, ou encore un radical NR⁴R⁵ dans lequel R⁴ représente un radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy et amino, un radical aralkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro et les radicaux alkyle ou alkoxy, ou encore R⁴
- 20 représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et R⁵ représente un atome d'hydrogène, ou alors R⁴ et R⁵ pris ensemble avec

l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^6-$, $-\text{S}-$ et $-\text{O}-$, R^6 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle ;

5 Y représente NH ou un atome d'oxygène ;

Z représente une liaison ou un radical alkyle ou alkylthioalkyle ; et

Ar représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis indépendamment parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro, un radical alkyle ou alkoxy et un radical NR^7R^8 dans lequel R^7 et R^8
 10 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou R^7 et R^8 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^9-$, $-\text{S}-$ et $-\text{O}-$, R^9 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

15 ou encore Ar représente un radical aryle hétérocyclique comptant 5 ou 6 chaînons et dont le ou les hétéroatomes sont choisis parmi des atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, lesdits hétéroatomes pouvant éventuellement être oxydés et ledit radical aryle hétérocyclique pouvant être éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle et
 20 dialkylaminoalkyle ;

ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé pour préparer un médicament destiné à inhiber les kinases dépendantes des cyclines (CDK).

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que :

- A représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, un radical formyle, cyano,
 25 nitro, guanidinoaminométhylényle, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle, alkylcarbonyle ou aralkylcarbonyle, ou encore un radical $-\text{L}-\text{NR}^1\text{R}^2$ dans lequel L représente un radical alkylène et R^1 et R^2 sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R^1 et R^2 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons
 30 complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^3-$, $-\text{S}-$ et $-\text{O}-$, R^3 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

- X représente un atome d'hydrogène, un radical alkylthio ou alkylthioxo, ou encore un radical NR^4R^5 dans lequel R^4 représente un radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux amino, un radical aralkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et les radicaux alkyle ou alkoxy, ou encore R^4 représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et R^5 représente un atome d'hydrogène, ou alors R^4 et R^5 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^6-$, $-\text{S}-$ et $-\text{O}-$, R^6 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle.

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé utilisé est choisi parmi les composés suivants :

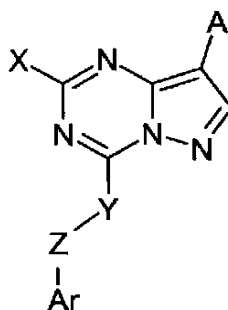
- 8-bromo-4-[2-(5-méthyl-4-imidazolylméthylthio)-éthylamino]-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-4-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furannyl]-méthyl]thio}éthylamino-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-4-(3-(1-imidazolyl-propylamino)-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-4-[(3-pyridyl)méthylamino]-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-4-(3-chloroanilino)-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(4-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(2-pyridyléthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(2-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(4-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-[4-N-méthylpipérazinyl]anilino]-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;

- 8-bromo-2-(2-aminocyclohexylamino)-4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-oxido-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 5 - 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(4'-hydroxyéthylpipérazinyl)-4-(3-oxido-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(4'-hydroxyéthylpipérazinyl)-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 10 - 2,4-bis-(3-pyridylméthylamino)-8-bromo-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 2,4-bis-(2-pyridylméthylamino)-8-bromo-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-acétyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-diméthylaminométhyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 15 - 8-formyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-morpholinométhyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-[(1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyl]-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 20 - 8-(guanidinoaminométhylène)-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-chloroanilino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 25 - 8-[(1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyl]-2-méthylthio-4-(3-(1-imidazolyl)propylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-cyano-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-(N-méthylpipérazinométhyl)-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 30 et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le médicament préparé est destiné à traiter une maladie / un désordre / un phénomène naturel choisi(e) parmi le groupe composé des maladies / désordres / phénomènes naturels suivants : la prolifération tumorale, la prolifération des cellules normales, l'alopécie spontanée, l'alopécie induite par des produits exogènes, l'alopécie radio-induite, l'apoptose spontanée ou induite des cellules normales, la méiose, la fécondation, la maturation des oocytes, les infections virales ou rétrovirales, les maladies neurodégénératives, la prolifération de parasites et les myopathies.

5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que le médicament préparé est destiné à traiter une pathologie choisie parmi le groupe composé des pathologies suivantes : la prolifération tumorale, la prolifération des cellules normales et les tauopathies.

6. A titre de médicament, un composé de formule générale (II)



(II)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle

A représente un radical formyle, cyano, nitro, guanidinoaminométhylényle, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidéneméthyle, alkylcarbonyle, aralkylcarbonyle ou hétéroaralkylcarbonyle, ou encore un radical $-L-NR^1R^2$ dans lequel L représente un radical alkylène et R^1 et R^2 sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R^1 et R^2 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-CH_2-$, $-NR^3-$, $-S-$ et $-O-$, R^3 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

X représente un atome d'hydrogène, un radical alkylthio, aralkylthio, alkylthio ou aralkylthio, ou encore un radical NR^4R^5 dans lequel R^4 représente un radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy et amino, un radical aralkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro et les radicaux alkyle ou alkoxy, ou encore R^4 représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et R^5 représente un atome d'hydrogène, ou alors R^4 et R^5 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^6-$, $-\text{S}-$ et $-\text{O}-$, R^6 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle ;

Y représente NH ou un atome d'oxygène ;

Z représente une liaison ou un radical alkyle ou alkylthioalkyle ; et

Ar représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis indépendamment parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro, un radical alkyle ou alkoxy et un radical NR^7R^8 dans lequel R^7 et R^8 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou R^7 et R^8 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^9-$, $-\text{S}-$ et $-\text{O}-$, R^9 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

ou encore Ar représente un radical aryle hétérocyclique comptant 5 ou 6 chaînons et dont le ou les hétéroatomes sont choisis parmi des atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, lesdits hétéroatomes pouvant éventuellement être oxydés et ledit radical aryle hétérocyclique pouvant être éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle ;

étant entendu toutefois que lorsque A ne représente pas un radical cyano, nitro ou guanidinoaminométhylène alors :

- soit Z représente un radical alkyle ou thioalkyle ;
- soit X représente un radical NR^4R^5 dans lequel R^4 représente un radical aralkylthio, aralkylthio ou hydroxyalkyle, l'un des radicaux alkyle, alkylthio ou alkylthio

comptant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy et amino, un radical aralkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et les radicaux alkyle ou alkoxy, ou encore R⁴ représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et R⁵ représente un atome d'hydrogène, ou alors R⁴ et R⁵ pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de -CH₂-, -NR⁶-, -S- et -O-, R⁶ représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

7. Médicament caractérisé en ce qu'il s'agit d'un composé choisi parmi les composés suivants :

- 8-bromo-4-(3-(1-imidazolyl-propylamino)-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-4-[(3-pyridyl)méthylamino]-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-4-(3-chloroanilino)-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(4-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(2-pyridyléthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(2-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(4-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-[4-N-méthylpipérazinyl]anilino]-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(2-aminocyclohexylamino)-4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-oxido-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;

- 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(4'-hydroxyéthylpipérazinyl)-4-(3-oxido-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 5 - 8-bromo-2-(4'-hydroxyéthylpipérazinyl)-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 2,4-bis-(3-pyridylméthylamino)-8-bromo-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 2,4-bis-(2-pyridylméthylamino)-8-bromo-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-acétyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 10 - 8-diméthylaminométhyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-formyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-morpholinométhyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 15 - 8-[(1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyl]-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-(guanidinoaminométhylène)-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 20 - 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-chloroanilino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-[(1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyl]-2-méthylthio-4-(3-(1-imidazolyl)propylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-cyano-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-(N-méthylpipérazinométhyl)-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 25

et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

8. A titre de produit industriel nouveau, un composé de formule générale (II) telle que définie dans la revendication 6 ou un sel d'un tel composé.

9. Produit caractérisé en ce qu'il s'agit d'un composé choisi parmi les composés
30 suivants :

- 8-bromo-4-(3-(1-imidazolyl-propylamino)-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-4-[(3-pyridyl)méthylamino]-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-4-(3-chloroanilino)-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 5 - 8-bromo-2-méthylthio-4-(4-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(2-pyridyléthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(2-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(4-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 10 - 8-bromo-2-méthylthio-4-[4-N-méthylpipérazinyl]anilino]-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(2-aminocyclohexylamino)-4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 15 - 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-oxido-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 20 - 8-bromo-2-(4'-hydroxyéthylpipérazinyl)-4-(3-oxido-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(4'-hydroxyéthylpipérazinyl)-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 2,4-bis-(3-pyridylméthylamino)-8-bromo-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 25 - 2,4-bis-(2-pyridylméthylamino)-8-bromo-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-acétyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-diméthylaminométhyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-formyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 30 - 8-morpholinométhyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;

- 8-[(1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyl]-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-(guanidinoaminométhylène)-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 5 - 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-chloroanilino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-[(1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyl]-2-méthylthio-4-(3-(1-imidazolyl)propylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-cyano-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 10 - 8-(N-méthylpipérazinométhyl)-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;

et les sels de ces composés.

10. Composition pharmaceutique comportant, à titre de principe actif, un composé de formule générale (II) telle que définie dans la revendication 6, ou un sel
- 15 pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 596733
FR 0016632

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	EP 0 915 093 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 12 mai 1999 (1999-05-12) * revendications 1,6; tableau 2 *	6,8	C07D487/04 A61K31/53
A	WO 99 02162 A (NEWCASTLE UNIVERSITY VENTURES) 21 janvier 1999 (1999-01-21) * revendications 1,28 *	1	
A	WO 98 05335 A (CV THERAPEUTICS INC) 12 février 1998 (1998-02-12) * revendication 1; exemple 6 *	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07D A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur	
5 septembre 2001		Alfaro Faus, I	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			